Iranian Journal of Cancer Care (IJCA) Original Article

Vol. 2 No. 4 Winter 2024

An Overview of the Various Roles and the Effect of Cathepsin D in the Microenvironment of Various Tumors

Saeed Pirmoradi[1*]

1- PhD in Biochemistry, Basic Sciences, Department of Biochemistry, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran.
E-mail: pirmoradi150@gmail.com

Received: 28 June 2023 Accepted: 7 Sep 2023

Abstract

Introduction: Cancer is still a major and leading health problem worldwide. Lack of early detection, chemoresistance and cancer recurrence mean that extensive research and development is needed in this area.

Methods: : This review study was conducted based on the Prism protocol and searching in international databases (PubMed, Google Scholar, Science). According to the desired strategy, all articles published in English until September 2022 were evaluated using the keywords "microenvironment", "cancer" and "cathepsin D" and the combination of these search words and selected articles with the PRISMA checklist.

Results: The complexity of the tumor microenvironment in the biological environment creates greater challenges for safe, selective and targeted treatments. Existing strategies such as chemotherapy, radiotherapy and anti-angiogenic treatments improve the survival of patients without disease progression and moderately, however, they are all associated with side effects. Therefore, targeting potential candidates in the microenvironment, such as extracellular cathepsin D (CathD), which plays an important role in the development of breast and ovarian cancer, can be a breakthrough in cancer treatment, especially with the use of new therapeutic methods such as immunotherapy and nanotechnology-based therapy.

Conclusions: Finally, in this review study on CathD, the general conclusion was that this compound can be carefully investigated by researchers as a pro-cancer agent and specifically as a pro-angiogenic agent that functions functionally in the tumor microenvironment. take Therefore, possible ways to target this protein as a new therapeutic target compound are discussed and reviewed in research works based on laboratory and clinical processes

Keywords: Tumor microenvironment, Cathepsin D, Cancer, Immunotherapy.

[Downloaded from ijca.ir on 2026-07-11]

دوره ۲، شماره ٤، زمستان ۱٤۰۲

مروری بر بررسی نقش های مختلف و نحوه اثرگزاری کاتپسین D در ریزمحیط تومورهای گوناگون در جهت دستیابی به استراتژیهای درمانی جدید

سعید پیرمرادی[1*]

۱- دکتری بیوشیمی، علوم پایه، گروه بیوشیمی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران.
ایمیل: pirmoradi150@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۴/۷ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۶/۱۶

چکیده

مقدمه: سرطان همچنان یک مشکل عمده و پیشرو سلامت در سراسر جهان است. عدم تشخیص زودهنگام، مقاومت شیمیایی و عود سرطان به این معنی است که تحقیقات و توسعه گسترده در این زمینه مورد نیاز است.

روش کار: این مطالعه مروری بر اساس پروتکل پریزما و جستجو در پایگاه های بین المللی (PubMed، Google Scholar، Science) انجام شد. با توجه به استراتژی مورد نظر تمام مقالات منتشر شده به زبان انگلیسی تا سپتامبر ۲۰۲۲ با استفاده از کلمات کلیدی «میکرومحیط»، «سرطان» و «کاتپسین D» و ترکیب این کلمات جستجو و مقالات انتخاب شده با چک لیست PRISMA مورد ارزیابی قرار گرفتند.

یافته ها: پیچیدگی ریزمحیط تومور در محیط زیستی، چالش‌های بزرگ‌تری را برای درمان های ایمن، انتخابی و هدفمند داشتن ایجاد می‌کند. استراتژی‌های موجود مانند شیمی‌درمانی، رادیوتراپی و درمان‌های ضد رگ‌زایی، بقای بیماران را بدون پیشرفت بیماری و به طور متوسط بهبود می‌بخشند اما با این حال همگی انها با عوارض جانبی همراه هستند. بنابراین هدف قرار دادن کاندیداهای بالقوه در ریزمحیط، مانند کاتپسین D خارج سلولی (CathD) که نقش مهمی در ایجاد سرطان سینه و تخمدان دارد می تواند پیشرفتی در درمان سرطان به ویژه با استفاده از روش های درمانی جدید مانند ایمونوتراپی و درمان مبتنی بر فناوری نانو باشد.

نتیجه گیری: در نهایت در این کارمطالعاتی مروری بر روی CathD نتیجه کلی بدین گونه بود که این ترکیب می تواند به عنوان یک عامل پیش سرطانی و به طور خاص یک عامل پیش رگ زایی که به صورت عملکردی در ریزمحیط تومور عمل می کند مورد بررسی دقیق محققین قرار گیرد. بدین خاطر راه های ممکن برای هدف قرار دادن این پروتئین به عنوان یک ترکیب هدف درمانی جدید در کارهای تحقیقاتی مبتنی بر فرایندهای ازمایشگاهی و بالینی مورد بحث وبررسی قرار می گیرد.

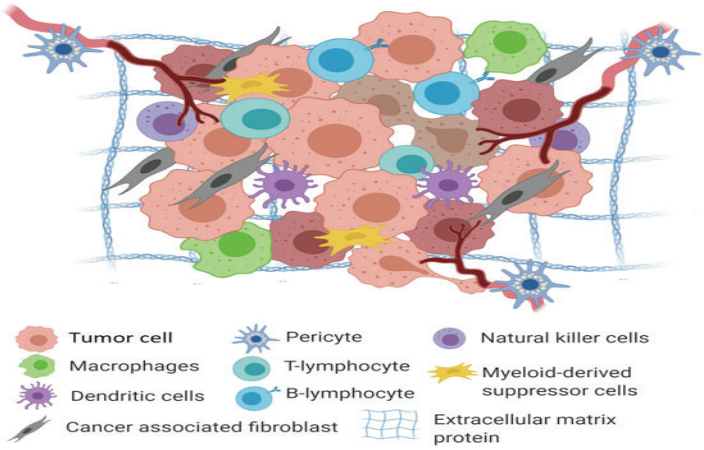
کلیدواژه ها: میکرومحیط تومور ، کاتپسین D، سرطان، ایمونوتراپی.

مقدمه

در سراسر جهان، بیش از ۲,۲۸ میلیون مورد جدید سرطان سینه و تخمدان دارای ریسک مرگ تشخیص داده می‌شود [۱-۲] که مقابله با انها این دو سرطان اصلی برای پزشکان و محققان یک کار دلهره آور است. تا سال ۲۰۲۵ احتمال تخمین افزایش تا بیش از ۲۰ میلیون سالانه سرطان زده میشود که این آمار محققان را وادار به تسریع تحقیقات برای کشف اهداف جدیدتر و توسعه ترکیبات درمانی قوی تر برای غلبه بر مقاومت دارویی و همچنین ریشه کن کردن سلول های سرطانی از محیط زیستی کرده است [۳]. با این حال، این بیماری به دلیل عدم تشخیص زودهنگام، پیچیدگی بیولوژیکی ذاتی و تقاضاهای بالا برای طراحی داروهای ایمن و انتخابی برای محدود کردن رشد تومور به عنوان یک چالش جهانی هنوز باقی مانده است [۴] . اگرچه محققان درک بسیار بهتری از بسیاری از ویژگی‌های سرطان دارند [۵] اما هنوز سیستم‌های پیچیده‌ای که به تومورها اجازه تشکیل

[Downloaded from ijca.ir on 2026-07-11]

می‌دهند باید حل شوند. این ارتباطات پیچیده بین اجزای سلولی و غیر سلولی اندامهای میزبان است که تحت تأثیر سلول‌های توموری به ایجاد فضایی برای رشد غیرقابل کنترل تومورها، حمله به بافتهای محلی، فرار از تخریب موضعی توسط سیستم ایمنی و تحریک رگ‌زایی و متاستاز کمک می‌کند [۶]. این محیط تازه تشکیل شده که در آن تومورها می نشینند و رشد می کنند، به عنوان ریزمحیط تومور شناخته می شود (شکل ۱). تعدادی از سلول‌ها مانند فیبروبلاست‌های مرتبط با سرطان (CAFs)، سلول‌های ایمنی، سلول‌های چربی، سلول‌های عصبی غدد درون‌ریز، خون و شبکه‌های عروقی لنفاوی و سلول‌های تومور به ساخت این جایگاه کمک می‌کنند [۷]. هنگامی که تومورها در این ریزمحیط هیپوکسیک شروع به رشد می کنند هم فاکتورهای رشد موثر در تومور و هم ضد تومور شامل سیتوکین‌ها، وزیکول‌های خارج سلولی، پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی (ECM) و آنزیم‌های بازسازی‌کننده ECM که تغییراتی را به سمت یک پاسخ پروتومورفو ژنیک‌تر از سلول‌های اطراف ایجاد می‌کنند را ترشح می کنند [۶]. به عنوان مثال، CAFs، پری‌سیت‌ها، سلول‌های اندوتلیال (ECs) از ریز عروق موضعی و سلول‌های تومور، طیف وسیعی از آنزیم‌ها را ترشح می‌کنند که به طور موثر ECM اطراف را تخریب می‌کنند و اجازه می دهند تا سلول های تومور به بافت میزبان و EC های میکروواسکولار مهاجرت کنند و یک منبع خونی جدید برای تغذیه تومور در حال رشد را تشکیل دهند [۸]. طی چند دهه گذشته، کاتپسین‌های آسپارتیل به‌ویژه کاتپسین D (CathD)، به دلیل حضور خارج سلولی‌شان در ریزمحیطهای توموری توجه بیشتری را به خود جلب کرده‌اند و نقش‌های گزارش شده از ان در توسعه و متاستاز تومور بیانگر پتانسیل آن به عنوان اهداف درمانی می باشد [۹]



شکل ۱: تصویری از اجزای سلولی ریزمحیط توموری (۷)

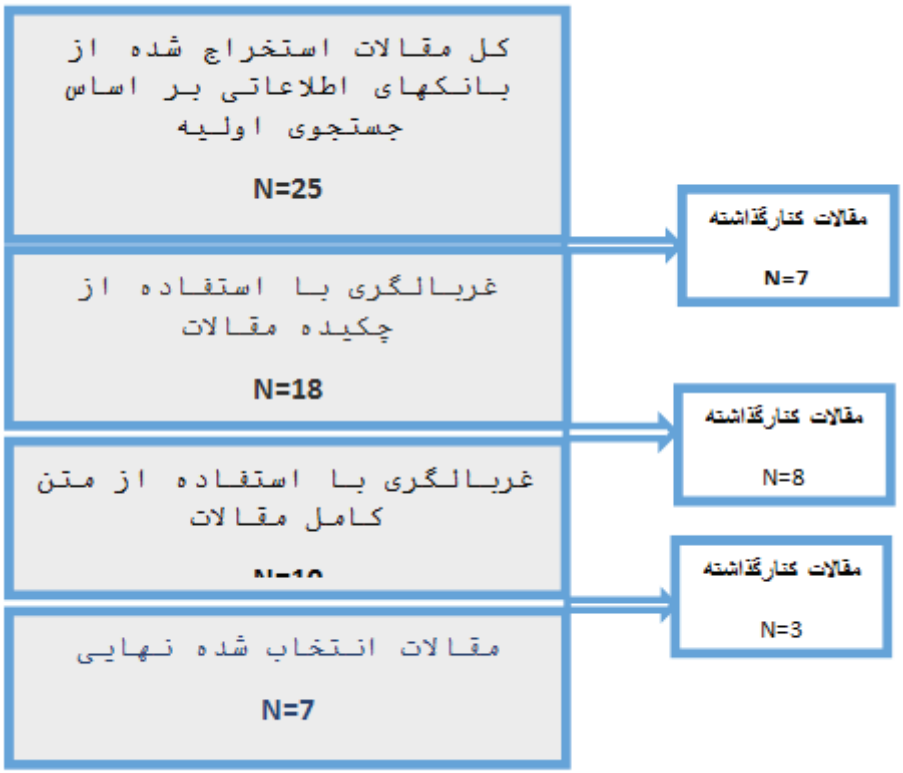
CathD یک اندوپروتئیناز آسپارتیک است که در تمام بافت های انسانی بیان می شود. در لیزوزوم‌ها قرار دارد و پروتئین‌های غیرعملکردی را از نظر پروتئولیتیکی تجزیه می‌کند CathD .در فرآیندهای بیولوژیکی ضروری مانند توسعه و حفظ هموستاز بافتی که در آن اعتقاد بر این است که آنزیمها خارج از محیط اسیدی خود به صورت پروتئولیتیکی عمل می کنند درگیر است [۱۱]. بنابراین، اختلال در بیان و یا عملکرد CathD با آسیب هایی مانند تصلب شرایین، اختلالات عصبی، پوستی و سرطان مرتبط است [۱۲]. همچنین CathD که از سلول‌های تومور به فضای خارج سلولی ترشح می‌شود نقش مهمی در تهاجم و متاستاز سرطان پستان دارد . در یک بررسی وینیارسکی و همکاران بیان و ترشح بیش از حد CathD را در بافت سرطانی و آسیت بیماران مبتلا به سرطان تخمدان گزارش دادند [۱۳] که پاسخ های پیش رگ زایی را مانند تکثیر، مهاجرت و تشکیل لوله های رگ زایی در EC های میکروواسکولار اومنتال موضعی، افزایش می دهد [۱۰]. بیان بیش از حد و ترشح بیش از حد CathD در حال حاضر در سایر انواع سرطان از جمله ریه، پروستات، آندومتر، گلیوم بدخیم و ملانوم نشان داده شده است و این پروتئین به عنوان یک بیومارکر پیش آگهی دهنده در سرطان پستان [۱۴] و یک نشانگر بالقوه در پیش بینی و پیش آگهی آدنوکارسینوم آندومتر در نظر گرفته می شود. این داده ها اهمیت تحقیقات بیشتر در مورد جنبه های بیولوژیکی

[Downloaded from ijca.ir on 2026-07-11]

و هدف درمانی CathD در توسعه سرطان را برجسته می کند که ما در ادامه به شرح برخی از این تغییرات بر پایه ژنتیک و نحوه پردازش و میزان بیان و فرایندهای عملکردی کاتپسین D بر جنبه های مختلف بیماریزایی در حوزه سرطان می پردازیم.

روش کار

این مطالعه یک مطالعه مروری کلاسیک با جستجوی کلید واژه های سرطان، میکرومحیط تومور، کاتپسین D، آنژیوژنز، MAP کینازها، ایمونوتراپی و ترکیب احتمالی انها و سایر کلید واژه های مرتبط با موضوع در بانکهای اطلاعاتی در دسترس مانند ساینس دایرکت ،اسکوپوس،پاب مد و دیگر پایگاههای اطلاعاتی بدون محدودیت زمانی تا سال۲۰۲۲ انجام شد. در این مطالعه تعداد ۲۵ مقاله لاتین با تایید نویسنده مسوول وارد مطالعه شدند در ادامه مطالعه، بعد از بررسی و مطالعه عنوان مقالات و مستندات جستجو شده، مقالات منتخب، براساس چکیده مورد بررسی مجدد قرار گرفته و سپس با مطالعه اجمالی متن کامل مطالعات انتخاب شده بر حسب چکیده، مقالات نهائی برای ورود به مطالعه انتخاب گردید. در گام نهایی کیفیت مقالات استخراج شده متناسب با نوع مطالعه با استفاده از چک لیست های PRISMA مورد ارزیابی قرار گرفتند. پس از غربالگری مقالات با بررسی خلاصه و اصل مقالات، کلیه مقالاتی که دارای معیارهای ورود به پژوهش بودند، وارد ارزیابی و آنالیز نهایی شدند. همچنین تعدادی از مقالات بخاطر نداشتن دیتاهای کافی و مناسب و تکراری بر اساس پروتکل پریزما حذف شدند و در نهایت ۷ مقاله با کیفیت مناسب برای ورود به مطالعه انتخاب شدند که شاکله اصلی مقاله وتفسیر و تشریح اطلاعات گرداوری شده بر مبنای انها صورت گرفت.



نمودار ۱: فلوچارت جستجو، غربالگری و انتخاب مقالات

یافته ها

آغاز قرن جدید، پیشرفت های جدید در تحقیقات سرطان، از جمله گسترش دانش در مورد میکرومحیطهای تومور (TME) را ارائه داد. از آنجا که میکرومحیط های تومورها حاوی نیچ هایی (Niche) هستند که در آن سلول های سرطانی، فیبروبلاست، لنفوسیت ها و سلول های ایمنی و بسیاری فاکتورهای دیگر مانند کاتپسین D ساکن هستند، بدین خاطر آنها نقشی کلیدی در توسعه، تمایز، بقا و

[Downloaded from ijca.ir on 2026-07-11]

تکثیر سلول های سرطانی ایفا می کنند. در طول پیشرفت سرطان، میکرومحیطهای تومور نیز به طور مداوم در حال تغییر و تکامل هستند که این باعث می شود تا سلول های سرطانی بتوانند خود را با شرایط جدید سازگار کنند که در ادامه در این کار مطالعاتی به بررسی تفصیلی یکی ازین موارد بنام کاتپسین D پرداخته شده است. فرایند سنتز این ترکیب (CathD) در مسیر معمولی شبکه آندوپلاسمی / گلژی تنظیم می شود. پس از سنتز در شبکه آندوپلاسمی خشن به عنوان پیش پروکاتپسین D غیرفعال (۴۳ کیلو دالتون) شکافته و گلیکوزیله می شود تا پروکاتپسین (pCathD) D ۵۲ کیلو دالتون حاوی دو الیگوساکارید متصل به انتهای N تغییر داده شده با باقیمانده های مانوز ۶-فسفات (M۶p) در اتصال با امینواسیدهای آسپاراژین ۷۰ و ۱۹۹ تشکیل شود. سپس پروکاتپسین اصلاح شده توسط مسیرهای وابسته به گیرنده M6p (M6PR) در مسیر انتقالی به سمت ساختارهای وزیکولی داخل سلولی مانند آندوزوم ها، لیزوزوم ها و فاگوزوم ها قرار می گیرد [۱۵]. پس از ورود به محیط اسیدی اندوزوم دیررس، M6PRs از pCathD جدا می شود و متعاقباً گروه فسفات حذف می شود. برش پروتئولیتیک پروپپتید (pCathD) 44aa ناشی از سیستئین پروتئاز با pH پایین، شکل فعال آنزیم را ایجاد می کند. پروپپتید نقش اساسی در تا کردن، فعال‌سازی و رساندن پروتئین به لیزوزوم‌ها دارد[۱۶]. این پپتید که در سلول‌های سرطانی بیان می‌شود و از آنها ترشح می‌شود به عنوان یک فاکتور رشد برای سلول‌های تومور نیز عمل می‌کند. فعالیت CathD به شدت در pH=3.5 تنظیم می شود. با این حال، اکنون مشخص شده است که این آنزیم در pH خنثی در سیتوزول سلول‌های آپوپتوزی و در طول انحطاط نوروفیبریلاری و همچنین در پیشرفت سرطان از نظر پروتئولیتکی و غیرپروتئولیتیکی فعال است [۱۷].

نقش های فیزیولوژیکی CathD به عنوان پروتئین داخل سلولی و خارج سلولی علاوه بر فعالیت لیزوزومی، CathD همچنین نقش مهمی در رشد جنین ایفا می کند. یک بلوغ تدریجی در سیستم لیزوزومی مشاهده می شود که با افزایش سطح CathD در تمام بافت ها ارتباط دارد. موش‌های فاقد CathD در طول رشد جنین زنده می‌مانند اما حدود یک ماه پس از تولد به دلیل تخریب قابل توجه عصبی می‌میرند که این نشان‌دهنده نقش اساسی این پروتئین در زیست‌شناسی رشد است. مطالعات بیشتر نشان داد که جهش های مادرزادی در ژن CathD منجر به تولید یک پروتئین غیر فعال آنزیمی میکند که منجر به ایجاد بیماری تخریب عصبی در سگ ها و انسان می شود . در یک مطالعه اخیر، ارتباطی بین کمبود CathD و بیماری پارکینسون نشان داده شد [۱۸]. جالب توجه است که افزایش بیان و فعالیت CathD در سلول‌های قلبی با نارسایی قلبی در موش‌های ماده پس از زایمان مرتبط است [۱۹]. سطوح بالاتر CathD همچنین با افزایش آپوپتوز در مخچه ارتباط دارد که این امر ممکن است در پاتوژنز اوتیسم نقش داشته باشد [۲۰]. سایر عملکردهای CathD مربوط به فعالیت عملکردی آن مانند، برش پروتئین های درون سلولی مرتبط با متابولیسم ناشی از CathD، فعال سازی و تخریب هورمون های پلی پپتیدی و فاکتورهای رشد مانند پلاسمینوژن، پرولاکتین،اندوستاتین، استئوکلسین، تیروگلوبولین، پروتئین های اتصال دهنده به فاکتور رشد شبه انسولین (IGFBP) و کموکاین بافت لنفاوی ثانویه (SLC)؛ فعال سازی پیش سازهای آنزیمی CathB، CathL، و ترانس گلوتامیناز۱ و پردازش فعال‌کننده‌ها و مهارکننده‌های آنزیم پروزاپوزین و سیستاتین C نیز مشاهده شده است. اگرچه CathD عمدتاً در لیزوزوم عمل می کند اما در دو دهه اخیر نقش آن در فضای خارج سلولی به طور گسترده مورد بررسی قرار گرفته است. CathD تحت برخی شرایط، pCathD/CathD می تواند از مسیر هدف گیری معمولی وابسته به ER/Golgi فرار کند و از سلول ها ترشح شود. بنابراین پروتئین در سیتوزول تجمع می یابد و متعاقباً ترشح می شود. اما مکانیسم ترشحی با این حال تا حدودی یک راز باقی مانده است. اعتقاد بر این است که افزودن گروه های کربوهیدرات به CathD در طی اصلاحات پس از ترجمه ممکن است سرنوشت آن را تعیین کند. به عنوان مثال، تونیکامایسین، یک مهارکننده گلیکوزیلاسیون، شکلی غیر گلیکوزیله از CathD را تولید کرده که از سلول های کبدی کشت شده ترشح می شود که این نشان می دهد ساختارهای کربوهیدراتی مرتبط با آنزیم لیزوزومی ممکن است نقش مهمی در هدایت این آنزیم ها داشته باشند. جالب توجه است که CathD در عرق انسان از نظر پروتئولیتیکی در pH=۵.۵ فعال است [۲۱] که این در جهت با شواهد فزاینده در پاتولوژی هایی مانند سرطان که خارج سلولی هستند می باشد.

بیان CathD در سرطان

[Downloaded from ijca.ir on 2026-07-11]

اکنون CathD به عنوان یک پروتئین ترشحی اصلی موجود در ریزمحیط سرطان شناخته شده است. در طول دو دهه گذشته مطالعات نشان داده است که بیان بیش از حد و ترشح بیش از حد CathD در بسیاری از انواع سرطان از جمله سرطان تخمدان، سرطان سینه، سرطان آندومتر،سرطان ریه، گلیوما بدخیم، ملانوم و سرطان پروستات (جدول ۱) مشاهده شده است [۲۲]. همچنین در سرطان سینه، CathD به عنوان یک نشانگر مرتبط با متاستاز در نظر گرفته می‌شود. بدینگونه که بیان بیش از حد CathD در سلول های سرطان سینه با افزایش خطر متاستاز بالینی و بقای کوتاه در سلول های سرطانی بیماران مبتلا به سرطان پستان ارتباط دارد. جالب اینکه افزایش سطح ترشح pCathD نیز در سرم بیماران مبتلا به بدخیمی پستان مشاهده شد. علاوه بر این ماسون و همکارانش برای اولین بار نشان دادند که بیان CathD به تدریج با تمایز پیش‌آدیپوسیت‌ها به سلول های چربی بالغ هم در انسان و هم در موش ارتباط دارد [۲۳]. اختلال درتنظیم CathD همچنین در افراد چاق و موش ها گزارش شده است که نشان دهنده نقش قابل توجهی در افزایش چربی توسط CathD است. از آنجایی که سلول‌های چربی نقش حمایتی در روند رشد پستان دارند و مطالعات بالینی، نقش چاقی را در بروز سرطان پستان گزارش کرده‌اند. تحقیقات قبلی در مورد سرطان تخمدان نشان داد که سطح افزایش یافته بیان CathD با افزایش تمایز تومور و با نوع بافت شناسی پیشرفته بالینی و به عنوان یک شاخص بدخیمی در سرطان سروزی تخمدان مرتبط است. [۲۴] و در بیش از ۷۰ درصد از سرطان های تهاجمی تخمدان نشان داده شده است که CathD را بیان می کنند [۲۵].

جدول ۱: دخالت CathD در مراحل پیشرفت تومور در انواع مختلف سرطان (۱۰)

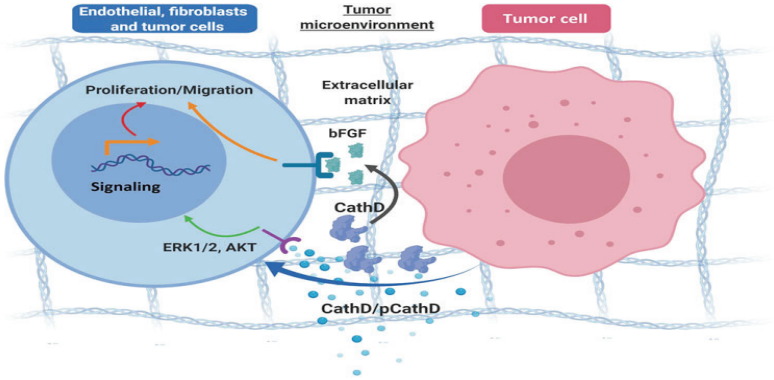
نوع سرطان	میزان متاستازیس	میزان تهاجم	انژیوزنز
سینه	زیاد	زیاد	زیاد
تخمدان	–	–	زیاد
پروستات	زیاد	زیاد	کم
اندومتریال	–	زیاد	–
ملانوسیت	زیاد	زیاد	–
گلیوما	زیاد	زیاد	–
ریه	–	زیاد	–

نقش CathD در پیشرفت تومور

بطور کلی این ترکیب به دو طریق وابسته وغیر وابسته به پروتئولیتیک در پیشرفت تومورها نقش ایفا میکند. طی فرایند وابسته به پروتئولیتیک و پس از انکه مشخص شده است که CathD در ریزمحیط تومور نقش دارد حال تعدادی سوال مطرح می شود که چگونه این آنزیم با pH بهینه ۳,۵ به صورت پروتئولیتیک در حالت خنثی عمل می کند. pH های مطالعات قبلی نشان داد که CathD نقش سیتوزولی درون سلولی را در pH خنثی در القای آپوپتوز ایفا می کند، که این نشان دهنده قابلیت پروتئولیتیک آن در pH های خنثی یا نزدیک به خنثی است. به دلیل نفوذپذیری غشای لیزوزومی، و ورود انزیمها به سیتوزول سلول، به طور فعال دمین برهمکنش BH^3 (Bid) را می شکند تا Bid کوتاه شده (tBid) را تشکیل دهد. سپس tBid ورود Bax به غشای میتوکندری را فعال می کند و منجر به آزاد شدن سیتوکروم C از میتوکندری به داخل سیتوزول می شود [۲۶] که این فرایند تا حدی توسط پپستاتین A به تعویق می افتد که یک مهارکننده فعالیت پروتئولیتیک CathD است. نقش CathD در القای آپوپتوز آزمایشگاهی زمانی که یک مهارکننده کاسپاز (Z-VAD-FMK) در ترکیب با pepA کاهش قابل توجهی در مرگ سلولی ایجاد کرد بیشتر تایید شد [۲۷]. علاوه بر این تخریب پروتئین تاو توسط یعنی CathD (pH 7) فعال با فعالیت پروتئولیتیکی سیتوزولی در تخریب نوروفیبریلاری آلزایمر گزارش شده است. این مطالعات قویاً نشان می دهد که CathD در pH های بالاتر از حد مطلوب فعال است [۲۸]. اگرچه می توان استدلال کرد که نقش پیش اپوپتوز برای CathD درون سلولی ممکن است ضد تومور باشد اما این برخلاف مشاهدات

[Downloaded from ijca.ir on 2026-07-11]

مطالعاتی است زیرا نه تنها CathD از سلول های تومور ترشح می شود، بلکه این CathD خارج سلولی ممکن است عملکردهای کلیدی پروتومورزا داشته باشد. برای مثال مشاهده شد که CathD در آزمایش‌های آزمایشگاهی از سلول‌های سرطان سینه MCF7 بیش از حد بیان و ترشح می‌شود که منجر به افزایش رشد تومور و تهاجم در سرطان پستان شد [۲۹]. CathD به طور فعال پروتئین ماتریکس خارج سلولی را در استرومای تومور می شکافد و به سلول های سرطانی اجازه می دهد تا به بافت محلی حمله کنند و فعالیت پلاسمینوژن ترشح شده را تحریک می کندو نیز فعالیت فعال کننده های پلاسمینوژن ترشح شده را با تخریب بازدارنده فعال کننده پلاسمینوژن-۱ در pH 6.6 شبیه به ریزمحیط تومور تحریک می کند که این فرآیند می تواند یک عامل کمک کننده در راه اندازی یک آبشار پروتئولیتیک باشد که تهاجم و متاستاز سلول های سرطان سینه را تسهیل می کند [۳۰]. جالب توجه است که نشان داده شده است که در تجزیه انتخابی پروتئین التهابی ماکروفاژ (MIP)-1α (CCL3)، MIP-1β(CCL4) و SLC (CCL21) که به نوبه خود ممکن است بر تولید پاسخ ایمنی ضد تومور، مهاجرت سلول های سرطان سینه یا هر دو فرآیند انسان تأثیر بگذارد نقش ایفا می کند [۳۱]. اگرچه pCathD ترشح شده عموماً از نظر پروتئولیتی غیرفعال در نظر گرفته می شود [۳۲]، اما در ریزمحیط تومور هیپوکسیک و اسیدی این شکل پیش ساز آنزیم ممکن است توسط یک مکانیسم اتوکاتالیستی به فرم بالغ تبدیل شود که این فرمی است که قادر به تجزیه پروتئین های ECM است. بنابراین میتواند فاکتور رشد فیبروبلاست پایه (bFGF) را آزاد می کند. ترکیبی از تخریب پروتئین‌های ECM و bFGF آزاد شده (شکل۲) و یک فاکتور رشد پیش‌پرولیفراتیو به سلول‌های تومور محلی و ECs اجازه رشد و حمله به بافت میزبان محلی را می‌دهد و به متاستاز تومور کمک می‌کند.



شکل۲ : CathD ترشح شده از سلول های توموری و نقش سرطانی آن در ریزمحیط تومور. بیان بیش از حد pCathD/CathD منجر به ترشح بیش از حد آن در فضای خارج سلولی توسط سلول های تومور می شود CathD فعال از نظر پروتئولیتیک، پروتئین‌های ECM را می‌شکند و فاکتور رشد فیبروبلاست پایه (bFGF) را آزاد می‌کند که رگ‌زایی را القا می‌کند. همچنین باعث تکثیر فیبروبلاست ها و تکثیر و مهاجرت EC ها از طریق فعال سازی مسیرهای ERK۱/۲ و AKT می شود. (۱۵).

در یک مطالعه جدیدتر نشان داده است که هم pCathD و هم CathD بالغ در مهاجرت سلول های بنیادی مزانشیمی (MSCs) به محل های تومور نقش دارند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی سیتوکین‌ها و کموکاین‌هایی ترشح می‌کنند که هم پاسخ‌های پیشرو و هم ضد تومور را در ریزمحیط تومور ایجاد می‌کنند. انتقال این سلول‌های بنیادی به ریزمحیط تومور ناشی از CathD فرایند تهاجم بیشتر سلول‌های تومور را به بافت اطراف تسهیل می‌کند [۳۳]. این مطالعه همچنین نشان داد که pCathD به عنوان یک محرک قوی مهاجرت MSC عمل می کند.

اما در شیوه غیرپروتئولیتیک بر اساس یکسریگزارشات مشخص شده که pCathD به عنوان یک میتوژن به عنوان یک لیگاند پروتئینی، به جای آنزیمی، برای تحریک سلول MCF7 از طریق مکانیسم اتوکرین عمل می کند. در سال‌های اخیر، مطالعات متعددی نقش پیش‌رگ‌زایی غیرپروتئولیتیکی را برای CathD هم در داخل بدن و هم در شرایط آزمایشگاهی نشان می‌دهند. به عنوان مثال در زنوگرافت (رده سلولی 3Y-Ad12 ترانسفکت شده با نوع وحشی و/یا جهش یافته Asn231 CathD) در یک مدل موش آتیمیک مشخص شد که بیان بیش از حد CathD

[Downloaded from ijca.ir on 2026-07-11]

بـا افزایـش تراکـم عروقـی مرتبـط اسـت. در ایـن موش‌هـا، افزایـش ۱,۵ و ۱,۹ برابـری در تراکـم رگ‌هـای کوچـک بـه ترتیـب در گروه‌هـای CathD و CathD-Asn231 (موش‌هـای ترانسفکت‌شـده از نظـر پروتئولیتیکـی غیرفعـال) مشـاهده شـد کـه نشـان می‌دهـد کـه CathD از طریـق مکانیسـم ناشـناخته ای غیـر از فعالیـت پروتئولیتیـک خـود اثـرات رگ زایـی را القـا مـی کنـد. مطالعـه دیگـری گـزارش داد کـه هـم pCathD و هـم CathD تکثیـر و مهاجـرت سـلول‌های سـرطان سـینه، فیبروبلاسـت‌ها و ECs را بـه صـورت وابسـته بـه پروتئولیتیـک و مسـتقل از پروتئولیتیـک القـا می‌کننـد. در تحقیقـی بـر روی مسـیرهای غیـر VEGF بالقـوه در القـای رگزایـی تومـور در سـرطان تخمـدان اپیتلیـال (EOC) عوامـل ترشـحی ماننـد CathD، CathL و IGFBP7 را هـم در شـرایط in vitro و هـم in vivo دخیـل داده شـدند (جـدول ۲) [۲۳].

جدول۲: عوامل پیش رگ زایی ترشح شده توسط سلول های سرطانی تخمدان (۱۳)

فعالسازی	عملکرد
فاکتور رشد VEGF	رگزایی و نفوذپذیری را تحریک می کند.
کاتپسین D	تکثیر EC و مهاجرت را تحریک می کند.
کاتپسین L	تکثیر EC و مهاجرت را تحریک می کند.
انژیوپویتین-۱ و گیرنده Tie2	Ang1، عروق را با تقویت فعل و انفعالات اندوتلیال-عضله صاف تثبیت می کند. Tie2R، نفوذپذیری را مهار می کند.
فاکتور رشد فیبروبلاستی(FGF)	رگ زایی و آنژیوژنز را تحریک می کند.
TGF-B	با تحریک تولید ECM عروق را تثبیت می کند.
عامل رشد اپیدرمی اتصال دهنده هپارین شبه فاکتور رشد	اتصال به گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی (EGFR) و باعث رگزایی می شود.
اینترلوکین -6(IL6)	باعث مهاجرت EC ها در مزانتر در EOC می شود.
اینترلوکین-8(IL8)	بیان VEGF و فعال سازی اتوکرین VEGFR2 را در EC ها تحریک می کند.

افزایـش ترشـح CathD نیـز از رده هـای سـلولی سـرطان EOC (SKOV3 و A2780) مشـاهده [۵۵]. در ایـن مطالعـه نشـان داده شـد کـه CathD اگـزوژن باعـث تکثیـر و مهاجـرت EC هـای میکروواسـکولار ذهنـی انسـان مـی شـود کـه نشـان دهنـده نقـش میتوژنیـک بـرای ایـن آنزیـم اسـت [۱۱]. پیشـتر این پاسـخ پیـش رگ زایـی بـا نشـان دادن فعال شـدن مسـیرهای سـیگنال دهـی پاییـن دسـت (ERK1/2 و AKT) در پاسـخ بـه CathD در ایـن سـلول هـا تأییـد شـد کـه بـا مطالعـه ای کـه در آن CathD غیرفعـال پروتئولیتیکـی باعـث القـای تکثیـر فیبروبلاسـت پوسـت انسـان از طریـق فعـال سـازی مسـیر [MAPK/ERK1/2] شـد مطابقـت داشـت (شـکل۲) [۱۳]. CathD ترشـح شـده توسـط EOC بـه صـورت موضعـی پاسـخ هـای رگ زایـی و تکثیـر و مهاجـرت EC را در طـی مراحـل اولیـه توسـعه تومـور ثانویـه، یعنـی در یـک محیـط اسـیدی و پیـش هیپوکسـیک القـا مـی کنـد. بـا ایـن حـال، هنگامـی کـه کانون‌هـای تومـور ثانویـه در امنتـوم ایجـاد می‌شـوند، CathD ممکـن اسـت بـه صـورت پروتئولیتیکـی در ریزمحیـط تومـور عمـل کنـد تا روند متاسـتاتیک را تسـریع کنـد [۳۴]. همچنیـن مشـاهده شـد کـه CathD باعـث ایجـاد رگ خونـی در مـدل غشـای کوریوآلانتوئیـک جوجـه (CAM) مـی شـود. نقـش CathD در رگ زایـی بـا مشـاهده ایـن کـه مهاجـرت EC هـای وریـد نـاف انسـانی و تشـکیل لولـه رگ زایـی در شـرایط آزمایشـگاهی زمانـی کـه سـلول هـا بـا CathD خالـص فعـال درمـان می شـدند، بیشـتر نشـان داده شـد. همانطور کـه قبـلاً ذکـر شـد، CathD فعـال از نظـر پروتئولیتیـک نیـز بـرای القـای رگزایـی در سـرطان پسـتان بـا جـدا کـردن و آزاد کـردن bFGF پیـش رگ زایـی متصـل بـه ECM پیشـنهاد شـده اسـت . مطالعـات مختلـف از ایـن پیشـنهاد حمایـت می‌کننـد کـه CathD می‌توانـد از طریـق عمـل پروتئولیتیـک و مکانیسـم ناشـناخته‌ای کـه بـه فعالیـت پروتئولیتیـک آن وابسـته نیسـت، پاسـخ‌های پیش‌رگ‌زایـی را القـا کنـد. در مقابـل همچنیـن مشـاهده شـده اسـت کـه فعالیـت CathD ممکـن اسـت ضـد رگ‌زایـی باشـدبدینگونه که pCathD ترشـح شـده توسـط سـلول هـای سـرطان پروسـتات نقشـی احتمالـی در تولیـد آنژیواسـتاتین از طریـق پروتئولیـز دارد کـه یـک مهارکننـده خـاص رگزایـی در شـرایط آزمایشـگاهی و همچنیـن در داخـل بـدن شـواهد زیـادی وجـود دارد کـه CathD ممکـن اسـت از طریـق مکانیسـم‌های وابسـته بـه پروتئولیتیـک و مسـتقل از پروتئولیتیـک پاسـخ‌های میتوژنیـک را در سـلول‌های ریزمحیـط تومـور القـا کنـد. ویگنـون

[Downloaded from ijca.ir on 2026-07-11]

و همـکاران نشـان داد کـه پیش‌سـاز CathD، pCathD، رشـد غیرپروتئولیتـی سـلول‌های سـرطان سـینه MCF7 را در شـرایط ازمایشـگاهی القـا می‌کنـد. افزایـش قابـل توجهـی در تکثیـر فیبروبلاسـت CCD45K پوسـت انسـان، تحـرک و ظرفیـت تهاجمـی نیـز مشـاهده شـد کـه توسـط CathD فعـال و غیرفعال از نظـر پروتئولیتیکـی القـا شـده اسـت [۱۳]. ایـن امـر باعـث تحقیـق در مـورد مولکـول گیرنـده هـدف در ایـن سـلول هـا شـد و محققـان کاهـش نسـبی در تکثیـر فیبروبلاسـت را در حضـور M6P و pCathD مشـاهده کردنـد. مطالعـات بیشـتر در مـورد بررسـی اثـرات CathD بـر سـلول هـای تومـور، رشـد سـریع سـلول هـای تومـور 3Y1-Ad12 مـوش صحرایـی 3Y1-Ad12 بـا cDNA ترانسـفکت شـده بـا CathD انسـانی را در شـرایط آزمایشـگاهی، بـا افزایـش پتانسـیل متاسـتاتیک تجربـی در داخـل بـدن گـزارش کردنـد. عـلاوه بـر ایـن، تکثیـر سـلول‌های 3Y1-Ad12 در پاسـخ بـه CathD نـوع وحشـی و جهش‌یافتـه (Asn 231، غیرفعـال پروتئولیتیکـی) در شـرایط آزمایشـگاهی و درون تنـی القـا شـد. بـر اسـاس مطالعـه قبلـی، محققیـن آزمایـش کردنـد کـه آیـا M6P از تکثیـر ناشـی از CathD جلوگیـری مـی کنـد یـا خیـر و بـه ایـن نتیجـه رسـیدند کـه M6P بـا آن رقابـت نمـی کنـد. تعامـل CathD بـا M۶PR، نشـان دهنـده یـک گیرنـده جدیـد، بنـام پروتئیـن ۱ مرتبـط بـا گیرنـده LDL (LRP1) اسـت کـه در القـای پاسـخ سـلولی نقـش دارد.از طـرف دیگـر، سـلولهای تومـور بطـور مـداوم بـا ریـز محیـط اطـراف ارتبـاط برقـرار مـی کننـد و هـدف قـرار دادن ریزمحیـط تومـور می توانـد درمـانهای سـنتی را تکمیـل کـرده و نتـایج درمانی را بـرای ایـن بدخیمـی هـا بهبـود بخشـد.

جدول۳ : مقالات انتخابی نهایی

ردیف	مقاله انتخابی	سال انتشار
1	Chen F, Zhuang X, Lin L, Yu P, Wang Y, Shi Y, Hu G, Sun Y. New horizons in tumor microenvironment biology: challenges and opportunities. BMC medicine. 2015 Dec;13(1):1-4. https://doi.org/10.1186/s12916-015-0278-7	2015
2	Pranjol MZ, Gutowski NJ, Hannemann M, Whatmore JL. Cathepsin D non-proteolytically induces proliferation and migration in human omental microvascular endothelial cells via activation of the ERK1/2 and PI3K/AKT pathways. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research. 2018 Jan 1;1865(1):25-33.https:// doi.org/10.1016/j.bbamcr.2018.10.005	2018
3	Whatmore JL, pranjol MZ. Cathepsin D in the tumor microenvironment of breast and ovarian cancers. Tumor Microenvironment: Molecular Players–Part A. 2020:1-6.https://doi.org/10.1038/ng.2563	2020
4	Winiarski BK, Cope N, Alexander M, Pilling LC, Warren S, Acheson N, Gutowski NJ, Whatmore JL. Clinical relevance of increased endothelial and mesothelial expression of proangiogenic proteases and VEGFA in the omentum of patients with metastatic ovarian high-grade serous carcinoma. Translational oncology. 2014 Apr 1;7(2):267-76. https://doi.org/10.1016/ j.tranon.2014.02.013	2014
5	Wojtukiewicz MZ, Pogorzelska M, Politynska B. Immunotherapy for triple negative breast cancer: the end of the beginning or the beginning of the end?. Cancer and Metastasis Reviews. 2022 Sep;41(3):465-9. https:// doi: 10.1007/s10555-022-10060-4	2022
6	Alcaraz LB, Mallavialle A, David T, Derocq D, Delolme F, Dieryckx C, Mollevi C, Boissière-Michot F, Simony-Lafontaine J, Du Manoir S, Huesgen PF. A 9-kDa matricellular SPARC fragment released by cathepsin D exhibits pro-tumor activity in the triple-negative breast cancer microenvironment. Theranostics. 2021;11(13):6173. https://.doi.org/10.7150/thno.58254	2021
7	Ketterer S, Mitschke J, Ketscher A, Schlimpert M, Reichardt W, Baeuerle N, Hess ME, Metzger P, Boerries M, Peters C, Kammerer B. Cathepsin D deficiency in mammary epithelium transiently stalls breast cancer by interference with mTORC1 signaling. Nature communications. 2020 Oct 12;11(1):5133. https://doi: 10.1038/s41467-020-18935-2	2020

[Downloaded from ijca.ir on 2026-07-11]

بحث

تومورزایی یک فرآیند پیچیده و پویا است. میکرو محیط تومورها نقش مهمی در شکل گیری، آغاز و پیشرفت تومورها بر عهده دارد.مطالعات انجام شده بر روی تحولات نئوپلاستی که بر رویدادهای میکرومحیطهای تومورها متمرکز شده اند اثرگذاری آن در پیشرفت تومور را نشان می دهند. پیش از متاستاز تومورها، تومورهای اولیه فاکتورهایی را ترشح می کنند که این باعث ایجاد یک محیط مناسب متابولیکی پیش از متاستاز تومورها می- شود، این شرایط، میکرومحیط را برای رشد بهتر و مناسب تر تومور مهیا می کند (۴۴). بطور کلی طی مطالعات مختلف مشخص شد تولید بیش از حد ترشح CathD می‌تواند از طریق تأثیر مستقیم بر سلول‌های سرطانی و سلول‌های استرومایی مانند فیبروبلاست‌ها و ECs به‌طور غیرپروتئولیتیکی و غیرمستقیم از طریق شکافتن پروتئین‌های ECM، سیتوکین‌ها و کموکاین‌ها به صورت موضعی در جهت پیشرفت تومور کمک کند. اخیرا طی برخی مطالعات نشان داده شد که CathD خارجی فرایند تکثیر و مهاجرت را در EC های میکروواسکولار انسان طی فرایند متاستاز سرطان تخمدان از طریق القای فسفوریلاسیون مسیرهای سیگنالینگ وابسته به ERK1/2 و PI3K/AKT به شیوه‌ای مستقل از پروتئولیتیک افزایش می‌دهد، که این نشان دهنده فعال‌سازی یک رسپتورتیروزین کیناز است [۱۱]. همچنین CathD با اتصال به گیرنده LRP1 باعث رشد فیبروبلاست ها می شود که به طور بالقوه می تواند در تکثیر CAF به رشد تومور در ریزمحیط تومور بیشتر کمک کند [۳۵]. از عوامل کلیدی تومورزای دیگر در TME پری سیت های مرتبط با تومور هستند این ترکیبات از طریق یک تلاقی تنظیم‌شده pericyte-EC، نقش مهمی در تثبیت عروق میکروواسکولار تحت شرایط فیزیولوژیک دارند که این ارتباط نزدیک بین EC و پری‌سیت‌ها به این معنی است که رگ‌های موجود در فرایند رگ‌زایی از نظر عملکردی و پایداری دارای شرایط پایدارتری از آن‌هایی هستند که فاقد پشتیبانی پری‌سیت‌ها هستند [۳۶]. پس بطور کلی CathD باعث تکثیر EC، مهاجرت و رگزایی در TME می شود، همچنین می تواند نقشی تنظیمی در ارتباط بین EC و پری سیت ها داشته باشد بطوری که در یک مطالعه اخیر مشخص شد که EC های میکروواسکولار شبکیه انسانی تحت درمان با CathD و پری سیت های شبکیه انسانی، منجر به افزایش نفوذپذیری عروقی از طریق تنظیم پروتئین های مرتبط با اتصالات سلولی، کاهش بیان گیرنده فاکتور رشد مشتق شده از پلاکتها (مورد نیاز برای بقای پری سیت) و افزایش بیان عامل بی ثبات کننده عروق آنژیوپویتین-۲ در رتینوپاتی دیابتی میشوند. جالب توجه است که لیگاند CathD از طریق اتصال به گیرنده M6PR منجر به فعال شدن مسیر سیگنال دهی پایین دست پروتئین کیناز C-α/ Ca2+/ پروتئین کیناز II وابسته به کالمودولین در هر دو گروه سلولی EC و پری سیت شد که این منجر به یک تعامل بی ثبات کننده در EC-pericyte می شود [۳۷]. Birbrair و همکاران به طور خاص پری سیت های نوع ۲ را شناسایی کردند که نقش عمده ای در بازسازی عروق تومور ایفا می کنند. بنابراین یک نقش بالقوه برای CathD در TME می‌تواند القای اختلال در یک ارتباط عادی و EC-pericyte و بی نظمی عملکرد پری‌سیتی باشد که منجر به ایجاد یک ریز عروق تومور بی‌ثبات می‌شود. با این حال، این فرضیه کلی نیاز به بررسی دارد زیرا هم ECs و هم پری‌سیت‌ها ناهمگونی گسترده‌ای را در سیستم‌های اندام مختلف نشان می‌دهند [۳۶]. استراتژی های مرسوم ضد سرطان مانند شیمی درمانی، رادیوتراپی، آنتی بادی مونوکلونال ضد VEGF بواسیزوماب (Avastin) [۳۷،۳۸] و درمان ضد رگ زایی برای درمان بیماری های پیشرفته که در دسترس هستند دارای که نکته مهم عملکردی هستند بدینگونه که همگی انها اثرات ضد رگ زایی دارند. اما بسیاری از آنها عوارض جانبی را گزارش کرده اند که ایمنی را در بیماران محدود می کند [۳۹]. بنابراین تمرکز بر اهداف درمانی جدید، مانند CathD خارج سلولی چه در شکل پروتئولیتیک و چه غیر پروتئولیتیک، ضروری است. در یک مطالعه اخیراً یک اثر ضد توموری برای آنتی بادی ضد CathD در مدلهای موش های سرطان سینه سه گانه منفی (TNBC) را نشان داده شده است [۱۷]. TNBC که ۱۵ تا ۲۰ درصد از کل موارد سرطان سینه را تشکیل می دهد که فاقد بیان بیش از حد گیرنده های استروژن، گیرنده های پروژسترون و گیرنده ۲ فاکتور رشد اپیدرمی انسانی (HER-2) هستند [۴۰]. هدف قرار دادن CathD خارج سلولی که در TNBC [۴۱] بیش از حد بیان می شود و یک نشانگر قوی برای پیش آگهی ضعیف در بیماران سرطان پستان

[Downloaded from ijca.ir on 2026-07-11]

(با اثرات قوی تقویت کننده تومور) است از طریق یک رویکرد ایمونوتراپی می تواند دارای اهمیت بالینی باشد. در این مطالعه گزارش داده شد که دو آنتی بادی ضد CathD انسانی به طور موثر به CathD انسان و موش حتی در pH پایین ریزمحیط TNBC متصل می شوند و به طور قابل توجهی رشد تومور را در سه مدل مختلف موش TNBC (زنوگرافت سلولی MDAMB-231 و دو زنوگرافت مشتق از بیمار TNBC) بدون عواض جانبی مهار میکنند [۱۷]. جالب توجه است که این آنتی بادی از به کارگیری ماکروفاژهای مرتبط با تومور (TAMs) و سلول های سرکوبگر مشتق از میلوئید در داخل تومور که نقشی در سرکوب سیستم ایمنی تومور دارند، جلوگیری کرد. در متاستازهای صفاقی، مانند کارسینوم سروزی با درجه بالا (سرطان تخمدان پیشرفته)، TAM ها بیش از ۵۰ درصد از سلول ها را در ایمپلنت های تومور صفاقی و آسیتها تشکیل می دهند [۴۲]. بیان بیش از حد و ترشح بیش از حد CathD همچنین در مزوتلیوم امنتوم مرتبط با تومور و آسیتها در بیماران [۲۳] و محیطهای تومور تخمدان مشاهده شده است و مشخص شده است که CathD یک اثر پیش‌آنژیوژنیک در ریزمحیط تومور ایجاد می‌کند [۱۱]. بنابراین، هدف قرار دادن CathD با استفاده از روش ایمونوتراپی ممکن است در درمان سرطان تخمدان روشی ایمن تر و موثرتر باشد. با این حال، فراهمی زیستی، هدف‌گیری انتخابی، و تحویل دارو چالش‌های بزرگ‌تری را ایجاد می‌کند که به تحقیقات بیشتر نیاز دارد. از طرفی دیگر به دلیل پیچیدگی ریزمحیط تومور، سیستم‌های مرسوم دارورسانی نمی‌توانند شیمی‌درمان‌ها را در غلظت مؤثری برای کشتن انتخابی سلول های سرطانی ارائه کنند بدین خاطر می تواند با عوارض جانبی ناتوان کننده همراه باشد. در سال های اخیر، نانوپزشکی و علوم زیربنایی آن به طور قابل توجهی به فراهمی زیستی دارو و شاخص درمانی در درمان سرطان کمک کرده است. نانوساختارها/داروهای شیمیایی مورد تایید FDA مانند فرمول لیپوزومی دوکسوروبیسین (Doxil) (DOX یا Caelyx)، دانوروبیسین (DaunoXome) و پاکلیتاکسل متصل به آلبومین ((PTX Abraxane)) استفاده شده است. با این حال، از نظر بالینی، این فرمول‌ها به دلیل تحویل ناکافی به ریزمحیط تومور نسبتاً موفق بودند [۴۳]. و در این راستا در تلاش برای هدف قرار دادن CathD، یک ترکیب مبتنی بر گرافن (اکسید گرافن) نیز ایجاد شد که این پروتئین را تجزیه و جذب می‌کند. ویژگی های مهم اکسید گرافن مانند بار سطحی، مساحت سطح بزرگ، ویژگی های الکترونیکی، واکنش پذیری شیمیایی و فراهمی زیستی خوب بودند که از انها برای به دام انداختن CathD در شرایط آزمایشگاهی استفاده شد [۱۶]. داده‌ها نشان دادند که جذب CathD منجر به دناتوره شدن این آنزیم روی سطح اکسید گرافن می‌شود. این نتیجه امیدوارکننده همچنین در غلظت‌های پایین اکسید گرافن نیز مشاهده شد. بنابراین، کارهای تحقیقاتی آینده می‌تواند به توسعه بیشتر برای ادغام رساندن هدفمند و ایمن اکسید گرافن به محل‌های تومور و آزمایش این ترکیب در ریزمحیط تومور در مدل‌های تومور درون تنی و نیز به بررسی ویژگی‌های هدف‌گیری CathD بپردازد.

نتیجه گیری

پیچیدگی ریزمحیط تومور مانند تداخل بین اجزای سلولی و غیر سلولی، همراه با مانع برای تحویل دارو، چالش‌های بیشتری را در کشف اهداف جدیدتر در درمان سرطان ایجاد می‌کند. بدین خاطر امروزه استراتژی‌های ضد سرطان مرسوم قوی‌ترین سلاح‌ها برای شکست تومور بوده‌اند، اگرچه بسیاری از این استراتژی‌ها دارای ضعفهایی در نحوه اثرگزاری بودند زیرا بسیاری از تومورها در مکان های ثانویه، درمانهای موثره را محدود می کند بدین خاطر امروزه نیازمند روشهایی نوین بر پایه فاکتورهای جدیدتر و موثرتری مانند CathD هستیم. از طرف دیگر درمان‌های ضد رگ‌زایی کنونی، در ترکیب با شیمی‌درمانی‌ها، بقای برخی تومورها را با عوارض جانبی که می‌تواند تهدیدکننده زندگی باشد به طور متوسط افزایش می‌دهند. بنابراین، اهداف جدیدتر در ریزمحیط، مانند CathD خارج سلولی، که دارای عملکردهای موثر در فرایند انژیوژنز تومورهاست اکنون CathD به عنوان یک پروتئین ترشحی اصلی موجود در ریزمحیط سرطان شناخته شده است. در طول دو دهه گذشته مطالعات نشان داده است که بیان بیش از حد و ترشح بیش از حد CathD در بسیاری از انواع سرطان از جمله سرطان تخمدان، سرطان سینه، سرطان آندومتر،سرطان ریه، گلیوما بدخیم، ملانوم و سرطان پروستات مشاهده شده است. همچنین در سرطان سینه، CathD به عنوان یک «نشانگر» مرتبط با متاستاز در نظر گرفته می شود. به ما نوید بیشتری در کاهش پیشرفت این گروه از سرطانها را از طریق تمرکز بر فرایندهای درمانی مبتنی بر تنظیم عملکرد CathD در اینده می تواند به

[Downloaded from ijca.ir on 2026-07-11]

دنبـال داشـته باشـد.

سپاسگزاری

نویسـندگان مقاله بـــر خـــود لازم می دانـــد از همـــکاری اساتید گـــروه بیوشـــیمی دانشـــکده دامپزشـکی دانشـــگاه شـهید چمـــران اهواز قدردانـــی کننـد.

تضاد منافع

هیـــچ گونـــه تعارض منافعـی از طـــرف نویســـندگان در مـورد مقالـــه مذکور گـــزارش نشـــده اســـت.

References

1. .Michailidou K, Hall P, Gonzalez-Neira A, Ghoussaini M, Dennis J, et all. Large-scale genotyping identifies 41 new loci associated with breast cancer risk. Nature genetics. 2013 Apr;45(4):353-61..
2. Van Dam GM, Themelis G, Crane LM, Harlaar NJ, Pleijhuis RG, et all. Intraoperative tumor-specific fluorescence imaging in ovarian cancer by folate receptor-α targeting: first in-human results. Nature medicine. 2011 Oct;17(10):1315-9. https://doi.org/10.1038/nm.2472
3. Zugazagoitia J, Guedes C, Ponce S, Ferrer I, Molina-Pinelo S, et all. Current challenges in cancer treatment. Clinical therapeutics. 2016 Jul 1;38(7):1551-66. https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.03.026
4. Raavé R, van Kuppevelt TH, Daamen WF. Chemotherapeutic drug delivery by tumoral extracellular matrix targeting. Journal of Controlled Release. 2018 Mar 28;274:1-8. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.01.029
5. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. cell. 2011 Mar 4;144(5):646-74. https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013
6. De Palma M, Biziato D, Petrova TV. Microenvironmental regulation of tumour angiogenesis. Nature Reviews Cancer. 2017 Aug;17(8):457-74. https://doi.org/10.1038/nrc.2017.51
7. Chen F, Zhuang X, Lin L, Yu P, Wang Y, et all. New horizons in tumor microenvironment biology: challenges and opportunities. BMC medicine. 2015 Dec;13(1):1-4. https://doi.org/10.1186/s12916-015-0278-7
8. Paiva AE, Lousado L, Guerra DA, Azevedo PO, Sena IF, et all. Pericytes in the Premetastatic NichePericytes Form the Premetastatic Niche. Cancer research. 2018 Jun 1;78(11):2779-86. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-3883
9. Alcaraz LB, Mallavialle A, David T, Derocq D, Delolme F, et all. A 9-kDa matricellular SPARC fragment released by cathepsin D exhibits pro-tumor activity in the triple-negative breast cancer microenvironment. Theranostics. 2021; 11 (13):6173. https://doi.org/10.7150/thno.58254
10. Pranjol MZ, Gutowski NJ, Hannemann M, Whatmore JL. Cathepsin D non-proteolytically induces proliferation and migration in human omental microvascular endothelial cells via activation of the ERK1/2 and PI3K/AKT pathways. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research. 2018 Jan 1;1865(1):25-33. https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2017.10.005
11. Dubey V, Luqman S. Cathepsin D as a promising target for the discovery of novel anticancer agents. Current cancer drug targets. 2017 Jun 1;17(5):404-22. https://doi.org/10.2174/1568009616666161229145115
12. Cocchiaro P, De Pasquale V, Della Morte R, Tafuri S, Avallone L, et all. The multifaceted role of the lysosomal protease cathepsins in kidney disease. Frontiers in Cell and Developmental Biology. 2017 Dec 19;5:114.. https://doi.org/10.3389/fcell.2017.00114
13. Winiarski BK, Cope N, Alexander M, Pilling LC, Warren S, et all. Clinical relevance of increased endothelial and mesothelial expression of proangiogenic proteases and VEGFA in the omentum of patients with metastatic ovarian high-grade serous carcinoma. Translational oncology. 2014 Apr 1;7(2):267-76. https://doi.org/10.1016/j.tranon.2014.02.013
14. Ketterer S, Mitschke J, Ketscher A, Schlimpert M, Reichardt W, et all. Cathepsin D deficiency in mammary epithelium transiently stalls breast cancer by interference with mTORC1 signaling. Nature communications. 2020 Oct 12;11(1):5133. https://doi.org/10.1038/s41467-020-18935-2
15. Whatmore JL, pranjol MZ. Cathepsin D in the tumor microenvironment of breast and ovarian cancers. Tumor Microenvironment:

[Downloaded from ijca.ir on 2026-07-11]

Molecular Players-Part A. 2020:1-6 https://doi.org/10.1038/ng.2563

16. Tabish TA, Pranjol MZ, Horsell DW, Rahat AA, Whatmore JL, et all. Graphene oxide-based targeting of extracellular cathepsin D and cathepsin L as a novel anti-metastatic enzyme cancer therapy. Cancers. 2019 Mar 6;11(3):319. https://doi.org/10.3390/cancers11030319
17. Ashraf Y, Mansouri H, Laurent-Matha V, Alcaraz LB, Roger P, et all. Immunotherapy of triple-negative breast cancer with cathepsin D-targeting antibodies. Journal for Immunotherapy of Cancer. 2019 Dec;7:1-7. https://doi.org/10.1186/s40425-019-0498-z
18. Cullen V, Lindfors M, Ng J, Paetau A, Swinton E, et all. Cathepsin D expression level affects alpha-synuclein processing, aggregation, and toxicity in vivo. Molecular brain. 2009 Dec;2:1-7. https://doi.org/10.1186/1756-6606-2-5
19. Wojtukiewicz MZ, Pogorzelska M, Polityńska B. Immunotherapy for triple negative breast cancer: the end of the beginning or the beginning of the end?. Cancer and Metastasis Reviews. 2022 Sep;41(3):465-9. https://doi.org/10.1007/s10555-022-10060-4
20. Sheikh AM, Li X, Wen G, Tauqeer Z, Brown WT, et all. Cathepsin D and apoptosis related proteins are elevated in the brain of autistic subjects. Neuroscience. 2010 Jan 20;165(2):363-70.. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.10.035
21. Ashraf Y, Mansouri H, Laurent-Matha V, Alcaraz LB, Roger P, et all. Immunotherapy of triple-negative breast cancer with cathepsin D-targeting antibodies. Journal for Immunotherapy of Cancer. 2019 Dec;7:1-7. .. https://doi.org/10.1186/s40425-019-0498-z
22. Zhang M, Wu JS, Yang X, Pang X, Li L, et all. Overexpression cathepsin D contributes to perineural invasion of salivary adenoid cystic carcinoma. Frontiers in oncology. 2018 Oct 31;8:492. https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00492
23. Masson O, Prébois C, Derocq D, Meulle A, Dray C, et all. Cathepsin-D, a key protease in breast cancer, is up-regulated in obese mouse and human adipose tissue, and controls adipogenesis. Plos one. 2011 Feb 2;6(2):e16452.. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016452
24. Chai Y, Wu W, Zhou C, Zhou J. The potential prognostic value of cathepsin D protein in serous ovarian cancer. Archives of gynecology and obstetrics. 2012 Aug;286:465-71.. https://doi.org/10.1007/s00404-012-2318-2
25. Lösch A, Schindl M, Kohlberger P, Lahodny J, Breitenecker G, et all. Cathepsin D in ovarian cancer: prognostic value and correlation with p53 expression and microvessel density. Gynecologic oncology. 2004 Feb 1;92(2):545-52.. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2003.11.016
26. Heinrich M, Neumeyer J, Jakob M, Hallas C, Tchikov V, et all. Cathepsin D links TNF-induced acid sphingomyelinase to Bid-mediated caspase-9 and-3 activation. Cell Death & Differentiation. 2004 May;11(5):550-63.. https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401382
27. Dubey V, Luqman S. Cathepsin D as a promising target for the discovery of novel anticancer agents. Current cancer drug targets. 2017 Jun 1;17(5):404-22. .. https://doi.org/10.2174/1568009616666161229145115
28. Beaujouin M, Baghdiguian S, Glondu-Lassis M, Berchem G, Liaudet-Coopman E. Overexpression of both catalytically active and-inactive cathepsin D by cancer cells enhances apoptosis-dependent chemo-sensitivity. Oncogene. 2006 Mar;25(13):1967-73.. https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209221
29. Laurent-Matha V, Huesgen P, Masson O, Derocq D, Prébois C, et all. Proteolysis of cystatin C by cathepsin D in the breast cancer microenvironment. FASEB Journal. 2012 Dec;26(12):5172-81.. https://doi.org/10.1096/fj.12-205229
30. Maynadier M, Farnoud R, Lamy PJ, Laurent-Matha V, Garcia M, et all. Cathepsin D stimulates the activities of secreted plasminogen activators in the breast cancer acidic environment. International journal of oncology. 2013 Nov 1;43(5):1683-90.. https://doi.org/10.3892/ijo.2013.2095
31. .Liu J, Yang L, Tian H, Ma Q. Cathepsin D is involved in the oxygen and glucose deprivation/reperfusion-induced apoptosis of astrocytes. International Journal of Molecular Medicine. 2016 Oct 1;38(4):1257-63.. https://doi.org/10.3892/ijmm.2016.2709
32. Gan P, Xia Q, Hang G, Zhou Y, Qian X, Wang X, et all. Knockdown of cathepsin D protects dopaminergic neurons against neuroinflammation-mediated neurotoxicity through inhibition of NF-κB signalling pathway in Parkinson's disease model.

[Downloaded from ijca.ir on 2026-07-11]

Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. 2019 Apr;46(4):337-49. https://doi.org/10.1111/1440-1681.13052

33. Vangala G, Imhoff FM, Squires CM, Cridge AG, Baird SK. Mesenchymal stem cell homing towards cancer cells is increased by enzyme activity of cathepsin D. Experimental cell research. 2019 Oct 1;383(1):111494. https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2019.07.007
34. Pranjol MZ, Gutowski NJ, Hannemann M, Whatmore JL. Cathepsin L induces proangiogenic changes in human omental microvascular endothelial cells via activation of the ERK1/2 pathway. Current cancer drug targets. 2019 Mar 1;19(3):231-42. https://doi.org/10.2174/1568009618666180831123951
35. Derocq D, Prébois C, Beaujouin M, Laurent-Matha V, Pattingre S, et all. Cathepsin D is partly endocytosed by the LRP1 receptor and inhibits LRP1-regulated intramembrane proteolysis. Oncogene. 2012 Jun;31(26):3202-12. https://doi.org/10.1038/onc.2011.501
36. Birbrair A, Zhang T, Wang ZM, Messi ML, Olson JD, et all. Type-2 pericytes participate in normal and tumoral angiogenesis. American Journal of Physiology-Cell Physiology. 2014 Jul 1;307(1):C25-38.. https://doi.org/10.1152/ajpcell.00084.2014
37. Monickaraj F, McGuire P, Das A. Cathepsin D plays a role in endothelial-pericyte interactions during alteration of the blood-retinal barrier in diabetic retinopathy. The FASEB Journal. 2018 May;32(5):2539.. https://doi.org/10.1096/fj.201700781RR
38. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, et all. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. New England Journal of Medicine. 2011 Dec 29;365(26):2484-96.. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103799
39. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, et all. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. Journal of clinical oncology. 2012 Jun 6;30(17):2039.. https://doi.org/10.1200/JCO.2012.42.0505
40. Stone RL, Sood AK, Coleman RL. Collateral damage: toxic effects of targeted antiangiogenic therapies in ovarian cancer. The lancet oncology. 2010 May 1;11(5):465-75. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70362-6
41. Rodriguez M. Ziv-aflibercept use in metastatic colorectal cancer. Journal of the advanced practitioner in oncology. 2013 Sep;4(5):348. . https://doi.org/10.6004/jadpro.2013.4.5.6
42. Gupta V, Yull F, Khabele D. Bipolar tumor-associatedmacrophagesinovariancancerastargets for therapy. Cancers. 2018 Sep 29;10(10):366. https://doi.org/10.3390/cancers10100366
43. Fernandes C, Suares D, Yergeri MC. Tumor microenvironment targeted nanotherapy. Frontiers in pharmacology. 2018 Oct 31;9:1230. https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01230
44. Pirmoradi S, Dariushnejad H, Ghorbanzadeh V. The Role of Distinct Tumor Micro-Environments in the Heterogeneity of Metabolic Tumor Phenotypes. Yafteh. 2020;21(4).

[Downloaded from ijca.ir on 2026-07-11]